

Next 3 Page(s) In Document Exempt

C 28357
Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7



SUBSIDAL

SUBSIDON
SUBSIDON

UN NOUVEAU SUCCÉDANÉ DU PLASMA SANGUIN

*qui assure un volume de sang constant
même au delà de douze heures*

SOLUTION NON-COLLOÏDALE

BREVETS MONDIAUX ET MARQUES DE FABRIQUE DÉPOSÉS

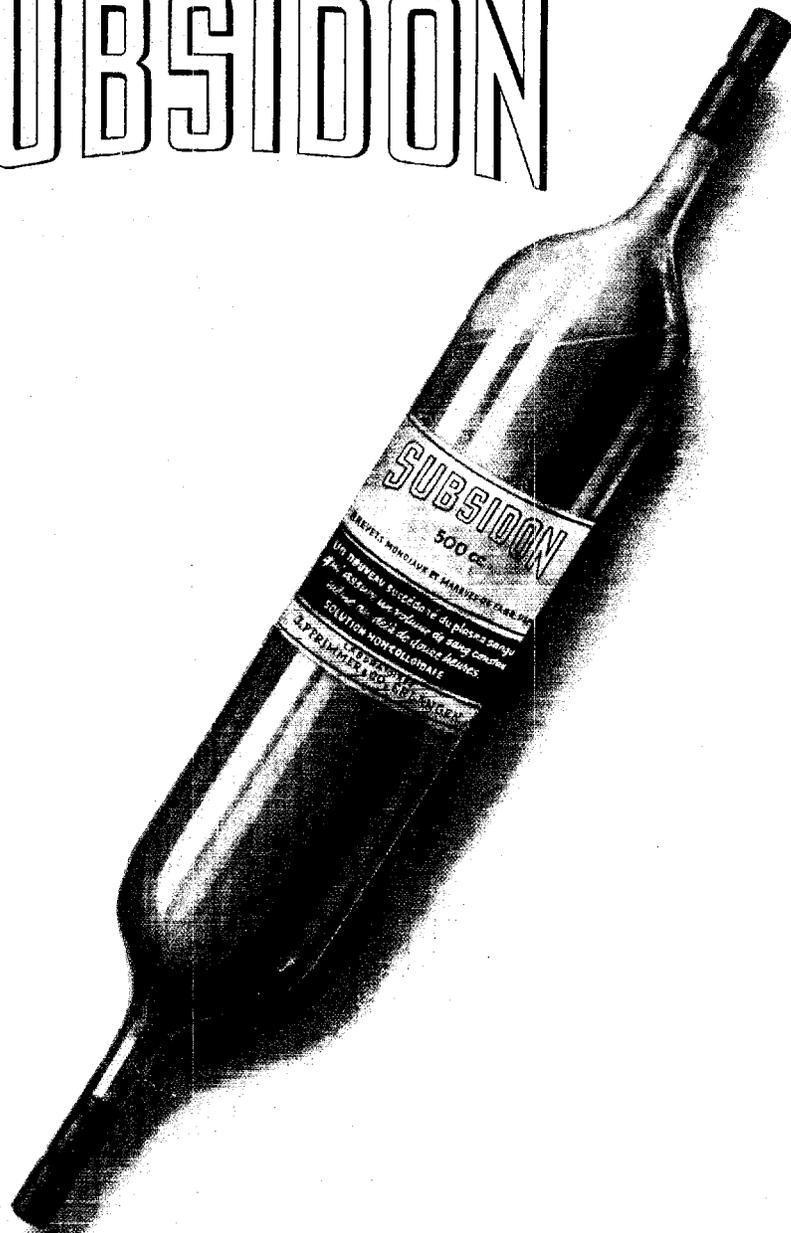
LABORATOIRES

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

CPYRGHT

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

SUBSIDON



Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

CPYRGHT

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

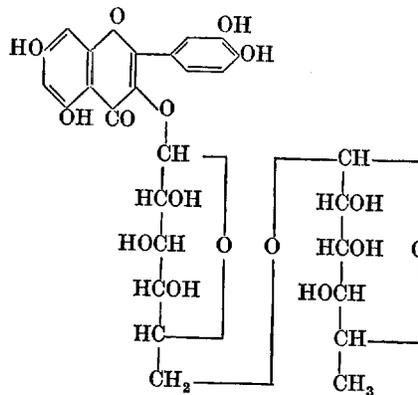


Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

Le SUBSIDON remplit le système veineux d'une façon durable dans l'hémorragie, dans le shock traumatique et post-opératoire grâce à sa propriété de réduire la perméabilité des vaisseaux et de diminuer leur fragilité. Même après **douze heures** le volume sanguin une fois atteint reste constant. La tension artérielle s'élève rapidement à la valeur voulue. Son amplitude devient bientôt optima. En plus de ces propriétés, le SUBSIDON possède une action de désensibilisation tellement importante vis-à-vis des protéines spécifiques et étrangères, qu'il rend d'importants services avant ou au moment même de la transfusion de sang frais ou de l'injection de sang conservé. Le SUBSIDON est stérile. Il se conserve indéfiniment. Le SUBSIDON est livré en ampoules à fermeture-vis et en ampoules scellées. On évitera une exposition trop prolongée à la lumière solaire ou au néon.

COMPOSITION CHIMIQUE

Le SUBSIDON contient comme principe actif de la Rutine. Ce corps, de toxicité nulle, ressemblant aux vitamines, appartient au groupe des Flavo-Glucosides que l'on retrouve dans les matières colorantes jaunes du règne végétal. La Rutine elle-même est le Rhamno-Glucoside du 5, 7, 3', 4' - Tétraoxyflavonol (Rutinoside de la Quercétine). Elle présente donc la formule chimique suivante:



Les recherches des dernières années ont montré que la Rutine consolide les vaisseaux capillaires et augmente ainsi leur résistance. En plus de cela, elle entrave in vivo l'Hyaluronidase, diastase qui accroît la perméabilité des capillaires. En outre elle provoque par principe une diminution de la perméabilité

des membranes semi-perméables (parois des capillaires). Son effet électro-endosmotique a été décrit à différentes reprises dans la littérature récente: un changement de la différence potentielle existant entre les deux côtés d'une membrane semi-perméable engendre des courants dirigés.

La Rutine est un principe actif indispensable à bon nombre de réactions se faisant dans l'organisme. Par l'administration de Rutine, il se produit une diminution de la calcémie et par conséquent un dépôt plus grand de Calcium sur les protéines, en particulier sur les membranes cellulaires. Il en résulte une imperméabilisation des parois cellulaires. La Rutine elle-même est dissoute dans une solution isotonique et isoionique des sels du sérum sanguin. Le pH est tel que le SUBSIDON est bien toléré par l'organisme, tout comme le Tutofusin bien connu.

PHARMACOLOGIE

Des expériences minutieuses sur des animaux (chien, rat, chat) ont démontré que même après des saignées maxima, le volume sanguin, après l'injection de SUBSIDON, était maintenu constant pendant au moins douze heures. C'est le Professeur K. Lang (Directeur de l'Institut de Chimie biologique et de Physiologie de l'Université de Mayence) qui le premier a pu constater que le volume sanguin, après des saignées très abondantes comme après le shock histaminique, est, grâce à SUBSIDON, ramené à la normale d'une façon aussi durable, comme seule la transfusion de sang ne l'avait permis jusqu'à ce jour. Depuis de longues années le Prof. Lang avait essayé de maintenir constant le volume sanguin pendant un temps prolongé par utilisation de sérum physiologique sans apport de colloïdes. Ce problème a été résolu d'une façon définitive par le SUBSIDON.

Lang, au cours des enregistrements de la tension artérielle, saigna des chiens à tel point, que leur circulation sanguine fut interrompue, ce qui correspond à une perte d'à peu près 50% du volume sanguin total de l'animal témoin. Il est à noter que cette façon d'opérer présente pour les animaux une épreuve beaucoup plus grande que lorsqu'on prélève la moitié du volume sanguin évaluée mathématiquement. On remplaça systématiquement le sang prélevé par le même volume de SUBSIDON. En peu de temps la tension remonte à sa valeur initiale qui subsiste encore après douze heures. On remarque même une tendance à l'augmentation. Après ce délai les essais durent pour la plupart être interrompus parce que l'effet de l'anesthésique sur les animaux prit fin. Peu après ils étaient complètement rétablis. Parmi plus de 100 animaux traités on n'enregistra aucun décès. Leur état restait inchangé même après plusieurs semaines.

Les graphiques de tension artérielle reproduits ci-dessous, choisis parmi de nombreux enregistrements, (fig. 1, 2 et 3), montrent d'une façon très nette la supériorité du SUBSIDON vis-à-vis de tous les autres sérums physiologiques.

CPYRGHT

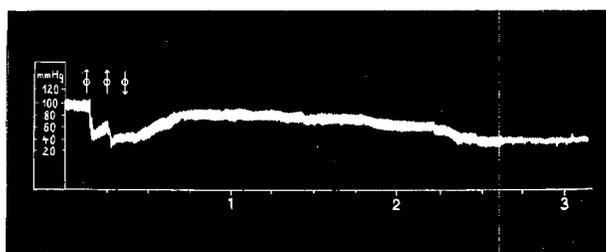


Fig. 1 Chien ♂, poids 12,1 kg. Enregistrement de la tension artérielle à la carotide externe. : Saignée de 300 cc, : Injection de 300 cc de sérum physiologique. Enregistrement du temps en heures. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg. Durée de l'expérience: 3 heures.

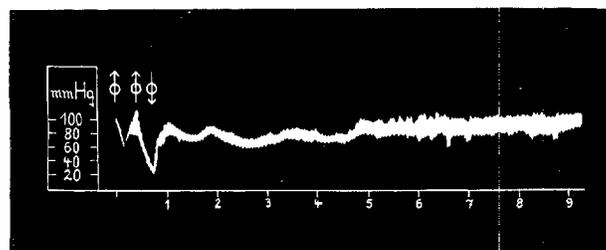


Fig. 2 Chien ♂, poids 7,0 kg. : Saignée de 300 cc, : Injection de 300 cc de SUBSIDON. Enregistrement du temps en heures. Enregistrement de la tension artérielle en mmHg. Durée de l'expérience: 9 heures.

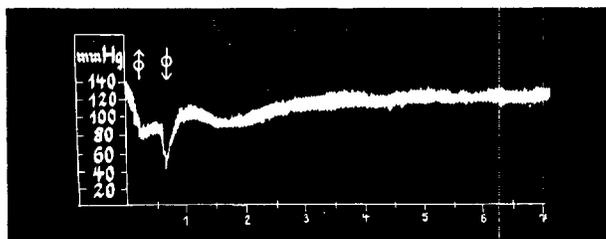


Fig. 3 Chien ♂, poids 6,0 kg. : Saignée de 250 cc, : Injection de 250 cc de SUBSIDON. Enregistrement du temps en heures. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg. Durée de l'expérience: 7 heures.

Les courbes des figures 1 à 4 furent établies de la façon suivante : fig. 1 : Enregistrement de la tension artérielle à la carotide externe. Après un certain temps on commence la saignée. Si la première saignée s'avère insuffisante quantitativement pour déséquilibrer la circulation sanguine, on la fait suivre d'une nouvelle saignée. Ensuite on injecte une quantité de sérum physiologique correspondante à la saignée. On observe une augmentation sensible de la tension artérielle en relativement peu de temps jusqu'à la valeur initiale. A partir de ce moment jusqu'à la nouvelle baisse définitive, il ne se passe guère plus d'une heure à une heure et demie. Dès maintenant le sérum physiologique quitte de plus en plus vite le système vasculaire. La circulation est à nouveau déséquilibrée et les animaux meurent dans le shock secondaire.

Contrairement à ce qui précède, les figures 2 et 3, enregistrées de la même façon, montrent comment la pression sanguine, après l'injection de SUBSIDON, revient après un bref délai à son point de départ et conserve la même valeur pendant 9 heures. (A ce moment l'anesthésie a pris fin).

La figure 4 montre que même après le déclenchement du **shock histaminique classique**, la tension monte constamment jusqu'à sa valeur initiale.

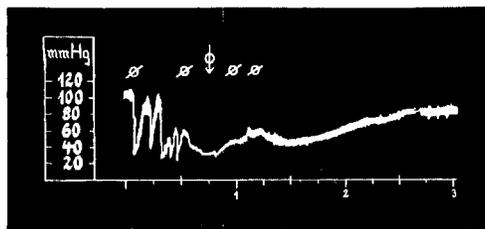


Fig. 4 Chien ♂, poids 5,8 kg. Injection intraveineuse d'une solution à 1%, d'histamine. On injecte d'abord 0,7 cc pour provoquer le shock. Ensuite on injecte pendant et après l'administration de SUBSIDON 0,5 cc de la même solution. Quantité de SUBSIDON injectée : 320 cc. Enregistrement du temps en heures. Enregistrement de la tension artérielle en mmHg. Durée de l'expérience : 3 heures.

Les graphiques 5 à 7 représentent d'autres courbes classiques, enregistrées après d'importantes saignées et injection consécutive de SUBSIDON (essais communs des professeurs *Kreienberg* et *Lang*). A cause des raisons techniques les diagrammes nos. 5 à 8 furent accélérés de sorte que l'enregistrement en minutes ne s'accorde pas à la durée de l'expérience.

Pour la figure 5 on enregistra simultanément pendant plus de huit heures la tension artérielle et on dosa le volume de plasma par EVANS BLUE. Le volume du plasma sanguin resta constant.

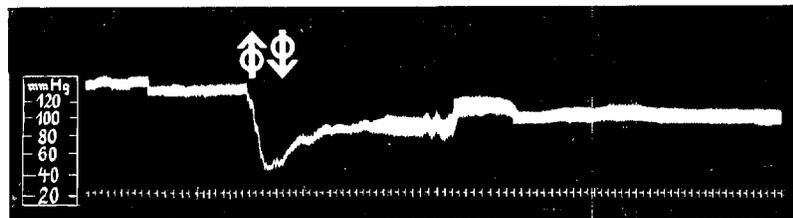


Fig. 5 Chien ♂, poids 10,0 kg. ↓ Saignée de 420 cc, ↑ Injection de 420 cc de SUBSIDON. Enregistrement du temps en minutes. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg. Durée de l'expérience : 9^h heures

Pour la figure 6 on opéra également de la façon décrite plus haut. On constata que le volume sanguin total ne changeait pas pendant douze heures. En même temps on mesurait le volume d'urine plusieurs heures avant le début et pendant toute l'expérience (après saignée et injection de SUBSIDON), et on détermina sa valeur moyenne. On a pu constater qu'après une saignée de 330 cc suivie d'une injection de 450 cc de SUBSIDON, seule la quantité de SUBSIDON qui excédait la quantité de sang perdue était éliminée dans une certaine mesure.

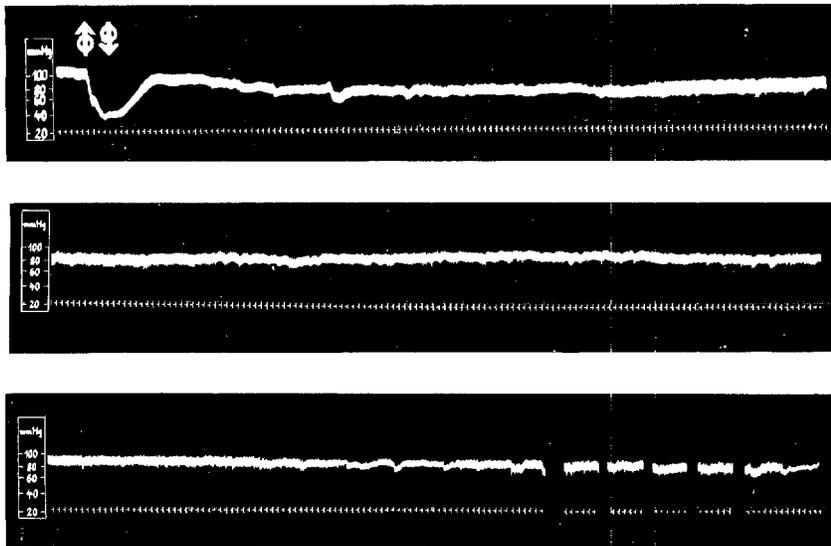


Fig. 6 Chien ♂, poids 8,0 kg. ↓ Saignée de 330 cc, ↑ Injection de 450 cc de SUBSIDON. Enregistrement du temps en minutes. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg. Durée de l'expérience : 12 heures.

Pour la figure 7 on enregistra par la cellule photo-électrique simultanément la sécrétion urinaire et la tension artérielle de l'animal. On a pu prouver, là aussi, que le SUBSIDON imperméabilise les capillaires. Son action sur la circulation sanguine est si rapide et si décisive, que même après huit heures on ne peut constater ni un changement dans la valeur de la tension artérielle, ni une augmentation de la sécrétion urinaire.

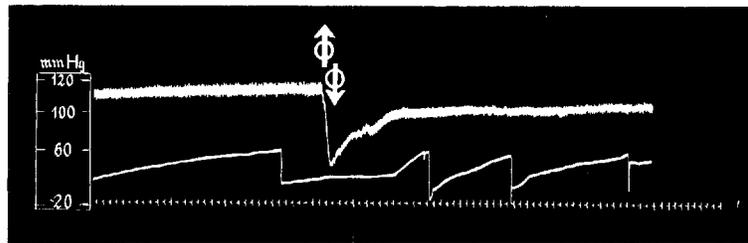


Fig. 7 Chien ♀, poids 8,25 kg.
Enregistrement simultané de la tension artérielle et de la sécrétion urinaire.
⊕ Saignée : 225 cc. ⊕ SUBSIDON : 325 cc. Enregistrement du temps en minutes. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg.
Durée de l'expérience : 8 heures.

A la suite de cette courbe nous montrons une extension de l'essai précédent avec le même animal (fig. 8). Il en résulte que les réactions des animaux traités, après une injection d'Adrénaline ou de Pervitine sont normales.

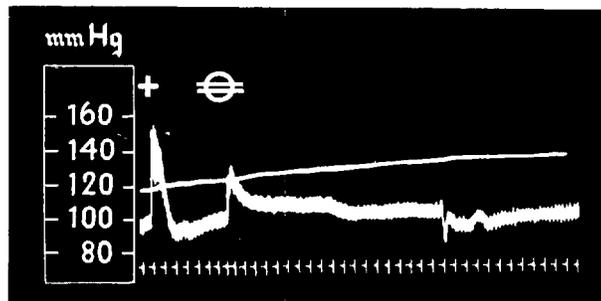


Fig. 8 + Adrénaline 0,005 g ; ⊖ Pervitine 0,005 g. Enregistrement du temps en minutes. Enregistrement de la tension artérielle en mm Hg.

Lang a constaté en outre que le nombre de rats survivants et la durée de leur survie après une saignée d'au moins 50% est la même pour une injection de sérum physiologique à colloïdes et pour le SUBSIDON. Dans les deux cas les lots étaient d'au moins 30 rats respectivement.

SUBSIDON

CPYRGHT

RESULTATS CLINIQUES

Depuis printemps et automne 1950, on pratique des essais dans de nombreuses cliniques chirurgicales renommées, essais dont on donnera les résultats détaillés dans un proche avenir. Des résultats encourageants furent déjà enregistrés dans plus de **2000** cas. Jusqu'à présent on peut dire en résumé que, dans l'hémorragie, dans le shock traumatique et dans le shock post-opératoire, le SUBSIDON possède la faculté de ramener la tension artérielle à la normale et d'empêcher une nouvelle diminution. La tolérance est parfaite, c'est-à-dire que l'on ne peut observer ni réactions pyrogènes (température, accès de fièvre et frissons), ni réactions allergiques (cyanose, vomissements ou urticaires). Le SUBSIDON n'a pas de propriété sensibilisatrice ou antigène. Il produit au contraire, comme *Lang* a pu le constater pendant le **shock histaminique**, une action nettement anaphylactique chez le chien. Plusieurs hôpitaux sont déjà d'accord pour dire qu'il est possible d'éviter les phénomènes d'intolérance allergique parfois très désagréables lors d'une transfusion de sang frais ou l'injection de sang conservé, par une injection antérieure ou simultanée de SUBSIDON. La conclusion s'impose que le SUBSIDON est destiné à devenir dans l'avenir un adjuvant précieux dans la transfusion sanguine comme dans l'injection de sang conservé.

Les malades revivent nettement après les injections. On put toujours constater une amélioration très nette dans leur état général pendant plusieurs journées.

Le *Dr. Friedrich* de la Clinique chirurgicale de Wurzburg (Médecin-chef: Prof. *Wachsmuth*) put montrer que le SUBSIDON est supérieur à tous les sérums physiologiques employés jusqu'ici dans le shock post-opératoire et qu'il possède vis-à-vis d'eux un effet beaucoup plus prolongé. Pour **300** injections on n'enregistra aucun incident. Les bons résultats obtenus simultanément par voie expérimentale sont donc aussi confirmés cliniquement.

Comme exemple suivent deux figures (9 et 10) du Dr. Frey de la Clinique chirurgicale de l'Université de Heidelberg (Médecin-chef: Prof. K. H. Bauer):

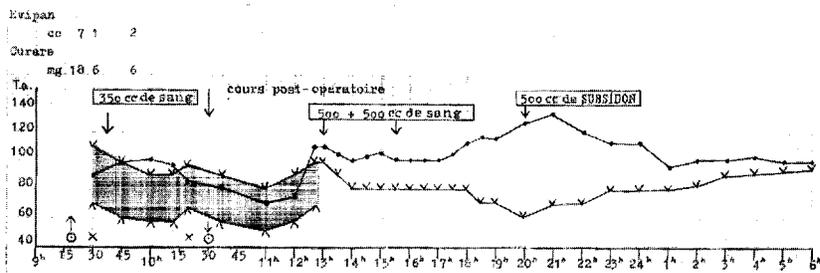


Fig. 9 Malade F. J. 60 ans. — Carcinome du rectum, amputation sacroabdominale du rectum.
 Injection de 500 cc de SUBSIDON.
 ○ Début de l'anesthésie, x Début de l'opération, · · Poulos,
 v—v Tension artérielle, | Intubation.

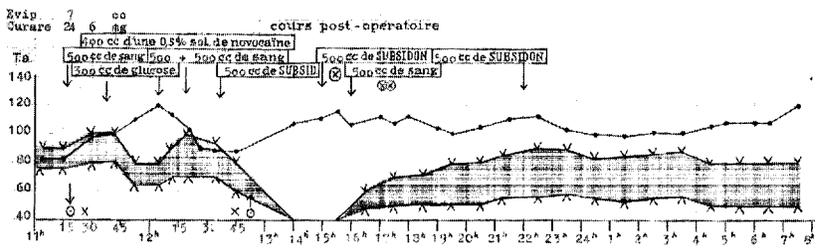


Fig. 10 Malade R. K. 60 ans. — Tumeur de la plèvre. Ablation.
 Injection globale de 1500 cc de SUBSIDON.
 ○ Début et fin de l'anesthésie, x Début et fin de l'opération, · · Poulos, v—v Tension artérielle, ⊗ Réapparition du réflexe pupillaire, ⊗ Reprise de connaissance.

Il s'agit dans ce cas de graphiques représentant l'opération, comme on les établit aujourd'hui de plus en plus dans les grandes cliniques. On enregistre simultanément et pendant toute la durée de l'opération la tension différentielle depuis le début de l'anesthésie et de l'opération. On surveille ainsi très exactement la circulation sanguine du malade en même temps que de nombreuses autres données. Ces enregistrements continuent, si nécessaire, de longues heures après la fin de l'anesthésie. Les deux courbes montrent d'une façon éclatante l'action supérieure du SUBSIDON. Même 17 heures après l'injection de SUBSIDON,

la tension artérielle montre encore une nette tendance à l'augmentation, ce qui vient confirmer indiscutablement les plus récents résultats expérimentaux de Lang. (Volume sanguin constant même après 18 heures). Plus de **500** ampoules furent déjà injectées.

Nous sommes encore en possession de deux autres graphiques du Dr. Arens des Hôpitaux des Mines « Bergmannsheil » à Bochum (Médecin-chef de la Clinique chirurgicale: Prof. Bürkle de la Camp). Il s'agit dans le cas de la figure 11 de l'essai de suppression d'un grave état de shock consécutif à une contusion du bassin avec rupture de la symphyse pubienne et fracture des apophyses transverses droites des vertèbres lombaires.

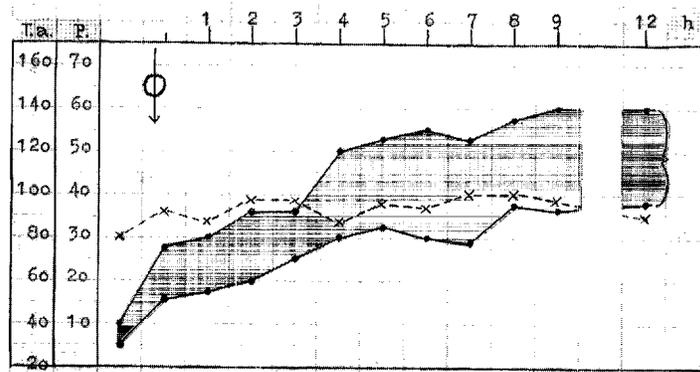


Fig. 11 Malade L. W. 53 ans, mineur. Etat de shock très grave après contusion du bassin avec disjonction de la symphyse pubienne et fracture des apophyses transverses droites des vertèbres lombaires.

·—·—· Tension artérielle, x-x Pours, ϕ Injection de 1000 cc de SUBSIDON.

Les deux figures 11 et 12 des Hôpitaux mentionnés et tout particulièrement la figure 11, démontrent que la circulation sanguine de ces malades gravement shockés est ramenée à la normale en peu de temps grâce à SUBSIDON. Même après 12 heures la tension artérielle ne manifeste aucune tendance à baisser.

Tous les graphiques présentés montrent nettement que le SUBSIDON a été, dans les quatre cas, d'une importance vitale. Même le sang frais n'avait exceptionnellement pas donné de résultat au moment voulu, par suite de l'hémocon-

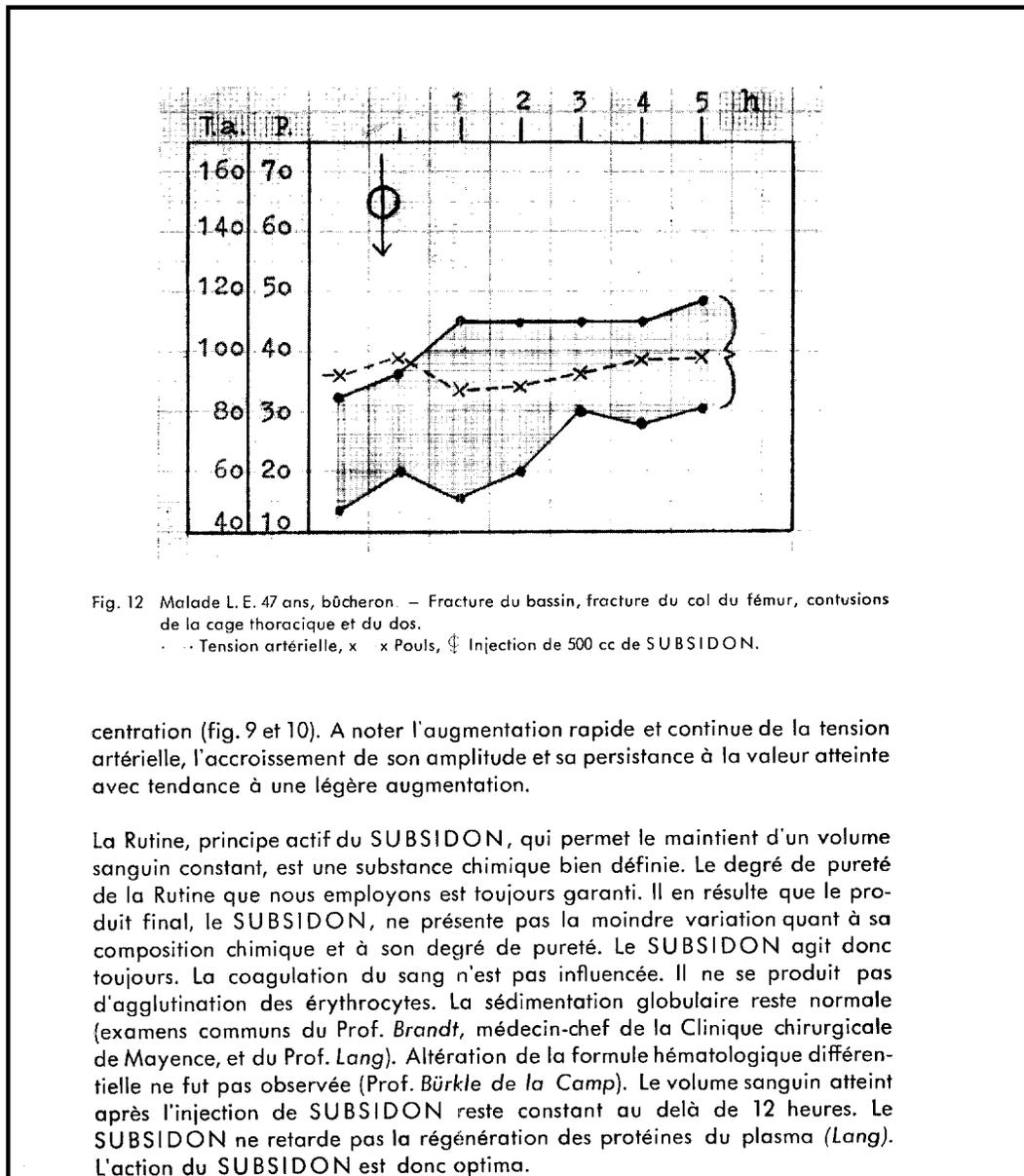


Fig. 12 Malade L. E. 47 ans, bûcheron. — Fracture du bassin, fracture du col du fémur, contusions de la cage thoracique et du dos.
 ··· Tension artérielle, x ··· Pouls, ⊕ Injection de 500 cc de SUBSIDON.

centration (fig. 9 et 10). A noter l'augmentation rapide et continue de la tension artérielle, l'accroissement de son amplitude et sa persistance à la valeur atteinte avec tendance à une légère augmentation.

La Rutine, principe actif du SUBSIDON, qui permet le maintien d'un volume sanguin constant, est une substance chimique bien définie. Le degré de pureté de la Rutine que nous employons est toujours garanti. Il en résulte que le produit final, le SUBSIDON, ne présente pas la moindre variation quant à sa composition chimique et à son degré de pureté. Le SUBSIDON agit donc toujours. La coagulation du sang n'est pas influencée. Il ne se produit pas d'agglutination des érythrocytes. La sédimentation globulaire reste normale (examens communs du Prof. Brandt, médecin-chef de la Clinique chirurgicale de Mayence, et du Prof. Lang). Altération de la formule hématologique différentielle ne fut pas observée (Prof. Bürkle de la Camp). Le volume sanguin atteint après l'injection de SUBSIDON reste constant au delà de 12 heures. Le SUBSIDON ne retarde pas la régénération des protéines du plasma (Lang). L'action du SUBSIDON est donc optima.

Chaque médecin tiendra compte de toutes ces propriétés remarquables quand il aura à choisir un succédané du sang qui doit rétablir le volume sanguin et le maintenir constant pendant au moins 12 heures. En plus de cela le SUBSIDON est, dans chaque cas, même dans les essais d'accoutumance, supporté sans réaction secondaire.

POSOLOGIE

Le SUBSIDON, dans sa maniable ampoule à fermeture-vis, toujours prête à l'emploi, ou dans l'ampoule scellée de conservation illimitée, a sa place non seulement dans chaque clinique, mais dans la main de tout médecin. Le médecin expérimenté apportera au malade, soit à la maison, soit à l'endroit même de l'accident, le premier secours important et durable.

Le SUBSIDON est bien toléré par les tissus. L'injection intraveineuse est préférable dans tous les cas (durée de l'infusion pour 500 cc: de 10 à 15 minutes, pour la perfusion lente: de 30 à 60 gouttes pour la minute). Même après une infusion plus rapide aucune réaction secondaire ne se produit.

Le SUBSIDON devrait être réchauffé à la température du corps, ce qui n'est pas obligatoire. L'injection peut être renouvelée autant de fois qu'il est nécessaire. Il n'y a pas d'incompatibilité entre le SUBSIDON et d'autres médicaments qu'il faut injecter simultanément.

INDICATIONS

- 1. Hémorragies** (consécutives à des blessures ou à des interventions chirurgicales et dans celles d'origine obstétricale ou gynécologique).
- 2. Shock traumatique pur** (consécutif à des accidents)
- 3. Shock opératoire et post-opératoire** (anesthésie générale)
- 4. En perfusion lente avant, pendant et après l'opération**
- 5. Brûlures graves et hémococoncentrations de toutes sortes** (collapsus protoplasmatique)
- 6. Maladies infectieuses** (p. ex. dysentérie)
- 7. Congélations**
- 8. A chaque transfusion de sang frais**, auparavant ou simultanément dans la veine de l'autre bras. Mélange du sang frais et du SUBSIDON peut se faire en proportion quelconque avant l'injection.

La même chose s'applique au sang conservé.

BIBLIOGRAPHIE

1. **K. Lang, R. Frey et H. W. Friedrich** Ärztliche Wochenschrift **6**, 39 (1951)
2. **W. Arens** 105. Tagung der Vereinigung Niederrheinisch - Westfälischer Chirurgen, 14. 9. 1951
3. **K. Lang** 105. Tagung der Vereinigung Niederrheinisch - Westfälischer Chirurgen 14. 9. 1951
4. **K. Lang** Tagung der Vereinigung Mittelhessischer Chirurgen, 19. Oktober 1951 Würzburg
5. **W. Arens** 2. Wissenschaftliche Ärztagung Nürnberg, 28. Oktober 1951

Ampoules à fermeture-vis

SR 500 == 500 cc de SUBSIDON

Ampoules scellées

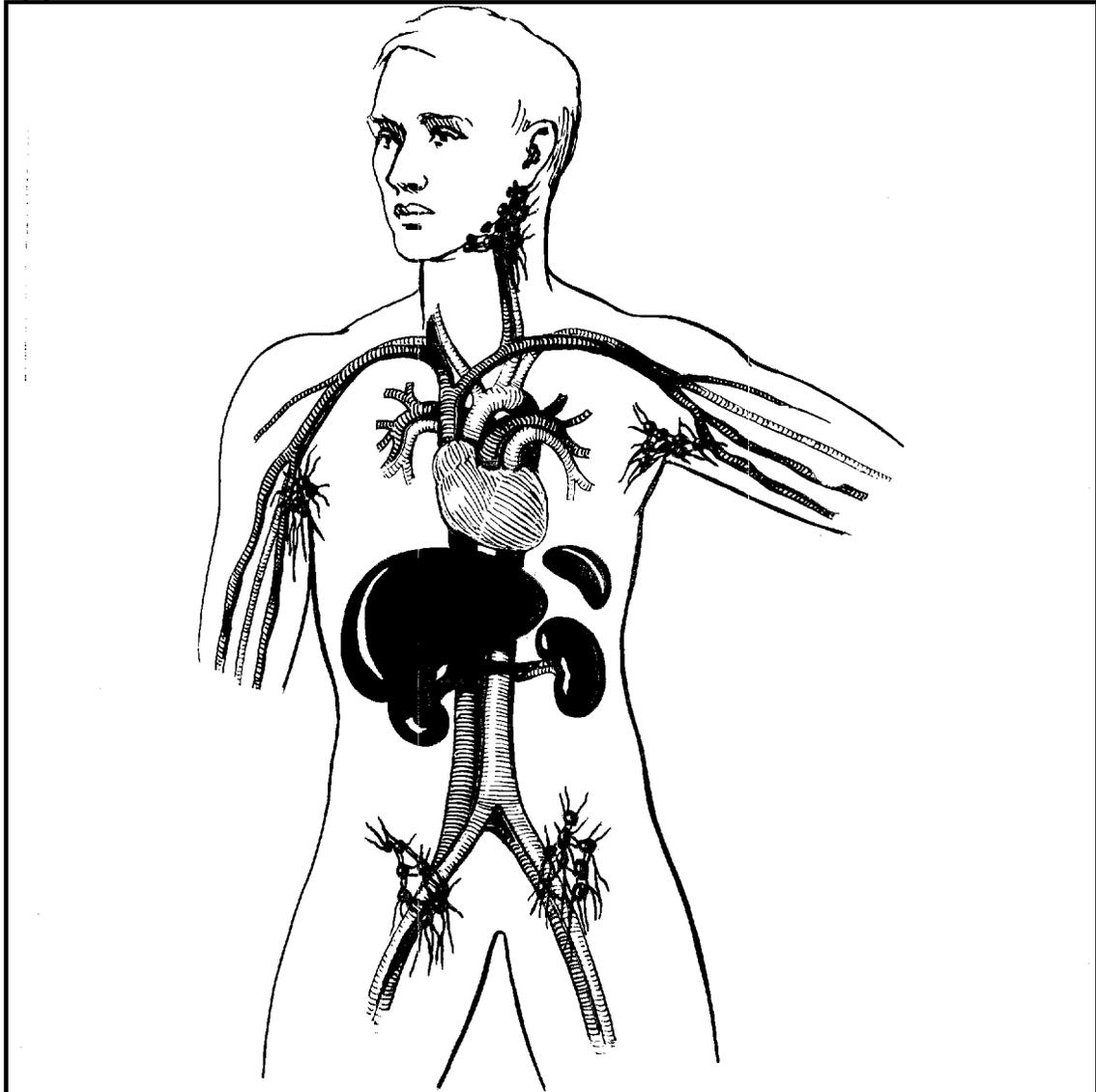
SZ 500 == 500 cc de SUBSIDON (Ampoules « deux pointes »)

SZ 100 == 100 cc de SUBSIDON (Ampoules « bouteilles »)
(pour la médecine infantile)

LABORATOIRES

J. FRIMMER & CO. - ERLANGEN

Code: Pfrimmerco Erlangen · Tél.: 2439



Le SUBSIDON remplit le système veineux d'une façon durable. Le SUBSIDON ne contient pas de colloïdes. On évite donc avec certitude toute possibilité de stockage dans le système réticulo-endothélial de même que les transformations rénales inévitables avec certains colloïdes (voir figure précédente). Le SUBSIDON n'est ni toxique, ni allergique, ni pyrogène. Au moment de l'emploi, une transmission de virus pathogènes est impossible. L'index thérapeutique du SUBSIDON est donc très grand.

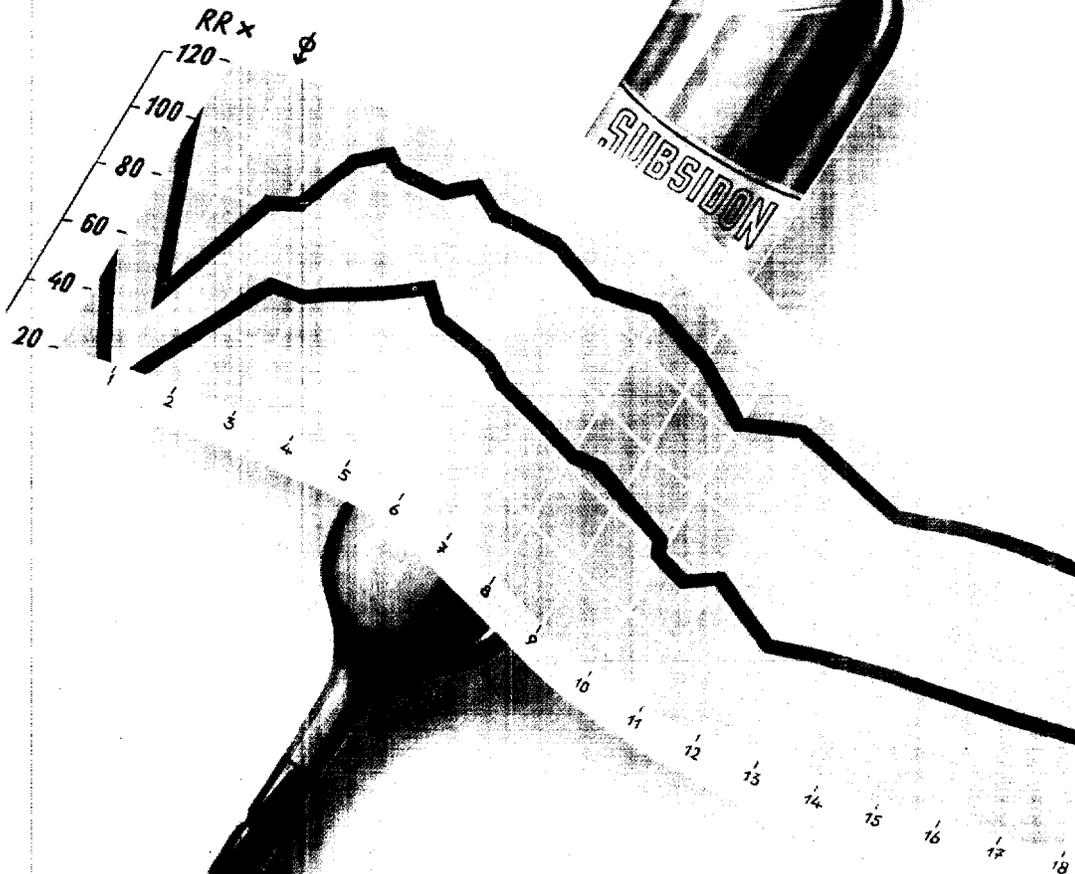
CPYRGHI

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7

SUBSIDAL ~~SUBSIDON~~ ~~SUBSIDON~~

PLUS RÉCEMMENT K. LANG A CONSTATÉ QUE LE
SUBSIDON PERMET D'OBTENIR UN REMPLISSAGE
VASCULAIRE PERSISTANT **PENDANT PLUS DE 18 HEURES**

X = DÉBUT DE L'OPÉRATION
Φ = INJECTION DE SUBSIDON
RR = mm Hg



LABORATOIRES
Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280002-7
J. PERIMMER & CO. ERLANGEN